

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 705**

51 Int. Cl.:
G01N 33/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02016351 .5**
96 Fecha de presentación: **30.10.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **1258728**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.11.2002**

54 Título: **Sistema sincronizado de prueba de analitos**

30 Prioridad:
30.10.1996 US 29201

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2012

73 Titular/es:
**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**Douglas, Joel S.;
Drexler, Karen R. y
Roe, Jeffrey N.**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 384 705 T3

DESCRIPCIÓN

Sistema sincronizado de prueba de analitos.

La presente invención se refiere a dispositivos de detección para determinar la presencia o concentración de analitos o agentes biológicos en una muestra, y más particularmente, se refiere a sistemas que utilizan instrumentos de prueba para medir la actividad de analitos en tiras de prueba impregnadas con los reactivos apropiados.

La necesidad de métodos simples para determinar los componentes químicos y biológicos de fluidos corporales ha aumentado al extenderse las pruebas en los centros de atención. Una aplicación habitual es el autocontrol de las concentraciones de glucosa en sangre por los pacientes afectados de diabetes. Estos pacientes se administran frecuentemente insulina o realizan otras acciones terapéuticas basadas en los resultados de la prueba. Dado que las pruebas son recomendadas, en general, varias veces al día y pueden tener lugar en cualquier sitio, se requiere facilidad de utilización y métodos relativamente económicos para conseguir esta tarea. Los costes de las pruebas son significativos para muchos pacientes de diabetes, especialmente personas mayores con ingresos fijos y aquellos que no reciben reembolso por los planes de seguro sanitario.

Además del control de enfermedades crónicas, hay otras aplicaciones en las que se pueden desear pruebas de bajo coste en el centro de atención. Por ejemplo, muchos profesionales creen que ciertas medicaciones se podrían administrar de manera mucho más efectiva, tanto desde el punto de vista del resultado médico, como desde una perspectiva de costes, si se pudiera controlar el nivel circulante de dichas medicaciones durante el curso del tratamiento. De modo general, si el nivel de un analito o agente biológico es suficientemente importante, el paciente necesita ir a una clínica o laboratorio y someterse a una punción de vena, de manera que se pueda realizar una prueba en un instrumento clínico de precio elevado. La capacidad de controlar de manera económica al paciente en el consultorio del médico o en su casa, puede conducir a mejores resultados. Dadas las presiones actuales en mejorar la efectividad de costes de los cuidados de salud, serían bienvenidas alternativas fáciles de usar y económicas con respecto a métodos de prueba caros.

El National Institutes of Health (Instituto Nacional de la Salud) llevó a cabo un estudio a gran escala para evaluar las ventajas de un control severo a largo plazo de la glucosa en sangre para los pacientes diabéticos. El estudio, conocido como DCCT, demostró que un control severo a largo plazo de los niveles de glucosa en sangre en los pacientes tenía una relación directa con la salud del paciente. Una forma que la profesión médica tiene de supervisar el control de un paciente es que el paciente utilice un sistema de control de glucosa en sangre que tenga una unidad de memoria para registrar el nivel de glucosa en sangre y otros datos, tales como día y hora.

Muchos diabéticos utilizan habitualmente un método de prueba, descrito en la patente US. No. 5.304.468 de Phillips y otros. Este sistema está formado por un medidor electrónico y una tira de reactivo de un solo uso. El medidor lee el cambio de color de la tira, que se correlaciona con la concentración del analito en la muestra aplicada a la tira. El medidor es un instrumento caro y complejo que utiliza múltiples fuentes de luz o detectores para separar el cambio de color del reactivo del color de la muestra. El usuario debe seleccionar el código de calibración para el medidor para adecuar el código de calibración de las tiras de prueba. De esta manera, el medidor se adapta a una amplia gama de valores facilitados por la tira de pruebas.

La patente US No. 4.637.403 de Garcia y otros, describe un sistema integrado que da a conocer un método por el cual el paciente perfora el dedo con una lanceta para conseguir una muestra de sangre, que es utilizada a continuación por el dispositivo para leer la cantidad de analito en la muestra. Este sistema utiliza un sistema complejo de reflectancia para leer el nivel de analito en la muestra.

La patente US. No 5.279.294 de Anderson y otros, describe un dispositivo manual que cabe en el bolsillo de la camisa, para la medición cuantitativa de glucosa o de analitos en fluidos biológicos. El dispositivo tiene un sistema electrónico complicado y un sistema de muestreo integrado en un dispositivo para determinar la cantidad de analito en una muestra de fluido corporal.

La patente US. No. 5.515.170 de Matzinger y otros, describe las dificultades de mantener un soporte de una tira y un sistema óptico limpios, y la necesidad de presentar la tira de pruebas, según la perspectiva apropiada al sistema óptico.

La descripción de Patente Europea 0 351 891 B1 de Hill y otros, da a conocer un sistema electroquímico y electrodos adecuados para la determinación in vitro de los niveles de glucosa en sangre. El sistema requiere la utilización de electrodos de precio elevado y un lector complejo para determinar los niveles de glucosa en sangre.

La patente US. 4.994.167 de Shults y otros, describe un dispositivo de medición para determinar la presencia y cantidad de una sustancia en un fluido biológico utilizando métodos electroquímicos. Este sistema requiere un método y un instrumento complejos para que el paciente determine el resultado cuantitativo.

La patente US. No.5.580.794 de Allen y otros, describe un dispositivo de medición desechable, de una sola utilización, para determinar la presencia y cantidad de una sustancia en un fluido biológico utilizando métodos de

reflectancia. Este sistema utiliza un sistema óptico y un paquete de electrónica que están acoplados en un plano único.

Se han diseñado dispositivos desechables, de un solo uso, para el análisis de analitos en fluidos corporales. La patente US. No. 3. 298.789 de Mast describe un sistema en el que se aplica sangre entera a una tira de reactivo. Después de un intervalo de tiempo preciso, ajustado por el usuario, la sangre debe ser enjuagada por el usuario. Un sistema de enzima reacciona con la glucosa presente en la muestra creando un cambio de color, que es proporcional a la cantidad de glucosa en la muestra. La tira puede ser leída visualmente comparándola con una escala de intensidad de colores impresos o en un instrumento electrónico.

La patente US. No. 5.418.142 de Kiser y otros, describe un dispositivo de un solo uso que no requiere retirada de sangre o correspondencia de color. La cantidad de analito presente en la muestra es leída de manera semicuantitativa.

La patente US. No. 5.451.350 de Macho y otros, describe un sistema de un solo uso para la determinación de un analito en una muestra biológica.

La patente US 5.522.255 de Neel y otros, describe una dosis de fluido, caudal y sensor de coagulación para un instrumento médico que utiliza un dispositivo de calibrado electrónico no volátil en el sistema para comprobar el calibrado de la tira de reactivo.

La patente US 5.053.199 de Keiser y otros, describe un soporte de información legible electrónicamente para su utilización con un dispositivo médico.

La patente US 5.366.609 de White y otros, describe un medidor biodetector con una clave de memoria enchufable. Este dispositivo utiliza una clave de memoria enchufable, que es utilizada para controlar el funcionamiento del medidor.

La patente US. No. 5.307.263 de Brown describe un sistema de control de salud basado en un microprocesador modular, diseñado para recoger datos de un sistema de prueba de supervisión de la salud, tal como un medidor de supervisión de glucosa en sangre.

El documento WO 96/137 07 A2 da a conocer un instrumento con medios para leer información referente a una serie de tiras de prueba para impedir la utilización de números de lotes incorrectos, envejecidos o expirados.

Si bien se han realizados muchas mejoras, el coste y complejidad de medición de niveles de analitos en muestras biológicas sigue siendo un tema significativo para pacientes y para el sistema de cuidados de salud. Incluso los pacientes que están cubiertos para los suministros de control de glucosa en sangre, deben comprar frecuentemente el medidor y esperar su reembolso. La necesidad de hacer corresponder el calibrado de un medidor y las tiras o electrodos que se utilizan, conduce a errores en la realización y añade costes y complejidad para los fabricantes. La disponibilidad de un sistema de prueba cuantitativo simplificado, de bajo coste, para el control periódico de los costes de fluidos biológicos, tales como glucosa en sangre, haría que las pruebas fueran más accesibles a los pacientes y mejoraría su bienestar y reduciría el coste de sus cuidados médicos.

En la actualidad, los mecanismos de calibrado existentes requieren la carga de un chip de calibrado, una tira de calibrado, introduciendo un código de calibrado o la utilización de un mecanismo legible a máquina en la tira para modificar la interpretación de reacción de los medidores. Estos métodos pueden tener como resultado errores en la lectura del analito sometido a prueba o por la utilización del dispositivo de calibrado erróneo con una serie de tiras, o introducción del código de calibrado erróneo para el lote de tiras.

Además, un sistema que requiere una muestra más pequeña de fluido sería atractivo para muchos pacientes. Ha habido una tendencia a tamaños de muestras más reducidos, pero muchos dispositivos requieren todavía unos 10 µl de sangre. Muchos pacientes tienen dificultad para aplicar de manera rutinaria una muestra adecuada a las tiras o a los electrodos. La toma de muestras inadecuada puede provocar resultados erróneos o puede requerir que el usuario elimine una cara tira de pruebas y que repita el proceso de aplicación de la muestra.

Una cuestión adicional es la utilización de tiras de pruebas caducadas con el medidor. Corrientemente, la fecha de caducidad y el periodo de caducidad, después de apertura, están impresos en el contenedor para las tiras de prueba. Esto presenta un problema para el paciente si no observa la información de fecha en el contenedor. Las tiras pueden tener, como resultado, un error de lectura que pueden provocar falsas respuestas/tratamiento por el paciente.

El documento US-A-5489414 da a conocer un sistema de prueba, de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

Las deficiencias de la técnica anterior son superadas mediante las características de las reivindicaciones.

El sistema, de acuerdo con la invención, comprende un instrumento de prueba que está precalibrado o sincronizado con respecto al lote de tiras de reactivos de prueba con los que se suministra, eliminando la necesidad de que el usuario realice la correspondencia o introduzca información de calibración.

5 Otra característica ventajosa, de acuerdo con la invención, es un sistema diseñado para un número predeterminado de resultados de pruebas, minimizando el mantenimiento, tal como limpieza o sustitución de baterías.

Otra característica ventajosa, de acuerdo con la invención, es la eliminación de la necesidad de un soporte separado para la tira de pruebas, simplificando el interfaz de la parte de un solo uso del sistema de pruebas con el instrumento de pruebas reutilizable.

10 Otra característica ventajosa, de acuerdo con la invención, es la eliminación de la necesidad de que el paciente calibre el medidor para la tira de pruebas o haga el seguimiento de las fechas de expiración, poniendo la información en un chip de calibrado de un solo uso.

15 La invención da a conocer un instrumento de pruebas de bajo coste y tiras de pruebas de un solo uso, de acuerdo con la reivindicación 1, capaces de leer pequeñas dimensiones de muestras, por ejemplo, 3µl, y determinar la cantidad de un analito en dicha muestra pequeña. El bajo coste del instrumento de prueba permite el embalaje del instrumento de pruebas y de las tiras de pruebas, conjuntamente en un estuche, creando un sistema sincronizado que puede ser utilizado para llevar a cabo un número específico de pruebas. El instrumento de prueba es facilitado al usuario sin costes adicionales, beneficiándose el usuario al tener un dispositivo reciente con cada nuevo paquete de tiras adquirido. Esto elimina la necesidad de que el paciente haga una inversión en equipos de pruebas para controlar un estado o terapia específicos.

20 En una configuración alternativa, el dispositivo puede estar dispuesto como parte de un envase de inicio que incluye un dispositivo de muestra y tiras de prueba. Las tiras de prueba de sustitución podrían ser adquiridas separadamente sin el instrumento o dispositivo de toma de muestras, si es preferible una vida más larga del instrumento de prueba. Por ejemplo, el deseo de incluir características adicionales, tales como capacidad de gestión de datos, podría aumentar los costes, lo que favorecería una vida útil más larga para el instrumento de pruebas.

25 El instrumento de pruebas incorpora un sistema óptico de lentes moldeadas consistentes en uno o varios canales, y un paquete de electrónica simple que consiste en diodos emisores de luz (LED), análogos a electrónica de conversión digital, una unidad de proceso, una memoria de lectura solamente (ROM) y un sistema de visualización digital. El estuche del instrumento de pruebas tiene un sistema de posicionado que interactúa con la tira de pruebas para crear una localización y alineación positivas para el soporte de pruebas con reactivo, situado dentro de la tira y el sistema óptico.

30 El fluido corporal aplicado reacciona con los reactivos impregnados en el elemento de pruebas, dentro de la tira de pruebas, y el cambio de color resultante es leído por el sistema óptico. La señal es convertida y mostrada sobre el lector digital como concentración del analito en la muestra.

35 Una característica ventajosa, de acuerdo con la invención, es la utilización de dimensiones pequeñas de las muestras, por ejemplo, unos 3 µl, lo que es una fracción del volumen requerido para la mayor parte de pruebas de glucosa en sangre y que se podría obtener más fácilmente de los pacientes.

Otra característica ventajosa, de acuerdo con la invención, es la disposición de un instrumento de pruebas simple y de bajo coste, y una tira de pruebas de reactivo complementaria.

40 Otra característica ventajosa, de acuerdo con la invención, es la utilización de tiras de pruebas de reactivos que son calibradas con respecto al instrumento de pruebas y/o un dispositivo de calibrado, cada uno de los cuales puede ser un mecanismo legible una sola vez, eliminando los problemas potenciales de reutilización del dispositivo de calibrado con un conjunto equivocado de tiras de pruebas.

45 Muchas ventajas de la presente invención quedarán evidentes para los técnicos en la materia con la lectura de la descripción, conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que se aplican numerales iguales a iguales elementos, y en los que:

La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de una tira de pruebas formada por una base de pruebas y un soporte para análisis de fluidos corporales.

La figura 2 es una vista en perspectiva de una realización de un instrumento de prueba que tiene un soporte para la base de pruebas.

50 La figura 3 muestra el instrumento de pruebas y una tira de pruebas en comunicación con la tira de pruebas.

La figura 4 es un diagrama de bloques de la electrónica del instrumento de pruebas y del sistema óptico para la lectura de la tira de pruebas.

Las figuras 5A y 5B muestran un método de confirmación de la humectación de la base de pruebas y contacto para iniciar la temporización del instrumento de prueba.

La figura 6 muestra un kit del sistema que incluye instrumento de prueba y tiras de prueba.

5 La figura 7 muestra un kit del sistema que comprende instrumentos de pruebas, tiras de pruebas y dispositivos de muestreo.

La figura 8 muestra la utilización de dos detectores y dos emisores en un sistema óptico.

10 La figura 1 es una vista en perspectiva que muestra la tira de pruebas 11 para su utilización con el dispositivo de detección, de acuerdo con la invención, comprendiendo la tira de pruebas 11 una base de pruebas 12 y un soporte 13 para el análisis de un fluido corporal 16. La tira de pruebas 11 proporciona un asa 14 para que el paciente soporte la tira 11. El asa funciona como elemento de capilaridad para transferir el fluido corporal 16 a la base de prueba 12 y está dotada de un canal 10 para este objetivo. La base de prueba 12 puede estar formada por una matriz absorbente que ha sido impregnada con un sistema de reactivo formado por enzimas, indicadores y agentes separadores de la sangre.

15 La tira de pruebas 11 está dotada de un mecanismo de alineación que puede comprender un rebaje 17 y un saliente 18 dispuesto en la parte inferior 15 de la tira de pruebas 11. Estos funcionan para asegurar la localización y orientación positivas de la tira de pruebas 11 con respecto al instrumento de pruebas 21 de la invención por acoplamiento de las partes correspondientes del instrumento de pruebas, tal como se explica más adelante. Desde luego, se prevé que se pueden utilizar otras configuraciones de tira de pruebas con el sistema de la invención, sin desviación patentable del espíritu y ámbito de la invención.

20 La figura 2 es una vista en perspectiva del instrumento de pruebas 21, que es utilizado para leer la tira de pruebas 11, de acuerdo con la invención. El instrumento de pruebas 21 tiene un cuerpo envolvente 22, que está dotado de un sistema óptico con la ventana 23, y una parte de alojamiento 37 para acoplarse con el rebaje de alineación 17 y el saliente 18 de la tira de pruebas 11. La parte de alojamiento 37 puede comprender una ranura 20 dispuesta en una pinza de retención 19 que funciona guiando el asa 14 de la tira de pruebas 11 a su posición, junto con un rebaje 24 para acoplarse con el saliente 18 de la tira de pruebas 11. La alineación apropiada para una lectura precisa se asegura de este modo, tal como se ha mostrado en la figura 3, que muestra el instrumento de pruebas 21 en posición funcional, en comunicación con la tira de pruebas 11.

30 El instrumento de pruebas 21 está dotado también de un sensor 45 para medir la concentración de analito en la muestra 16, junto con una pantalla 49 para mostrar el resultado. El sensor 45 puede ser de naturaleza óptica y, tal como se ha mostrado en la figura 8, puede comprender dispositivos apareados, emisor de luz y detector. De manera específica, un emisor LED 50 y un fotodetector 51 miden la luz reflejada de la base 12 de pruebas que contiene la muestra. Esta luz reflejada es proporcional a la cantidad de analito en la muestra, tal como se manifiesta por la amplitud de reacción de la muestra/analito con el reactivo de la base de pruebas 12. La luz ambiente es bloqueada por un diseño de tira de pruebas 11 y un instrumento de pruebas 21 que minimiza el error inducido por la luz ambiente que altera la lectura de la reflectancia. Este diseño puede incluir la apropiada limitación de las dimensiones de la ventana de visión 23, al mismo tiempo que una selección de materiales, suficientemente opacos, para formar el material del cuerpo envolvente 22, del que está formada la ventana de visión. El aseguramiento de la alineación adecuada, de acuerdo con la invención, sirve también para minimizar la alteración de la luz ambiente.

40 Se pueden utilizar numerosos sistemas ópticos, incluyendo la utilización de luz transmitida en vez de luz reflejada, múltiples pares LED/detector y diferentes disposiciones de los mismos. También se prevé que se puedan utilizar diferentes fuente de luz: relaciones de detector de luz, apartándose de la correspondencia uno a uno que se ha descrito.

45 También se puede disponer un LED 53 y se corresponde con un fotodetector 52. Los fotodetectores 51 y 52 pueden ser seleccionados para funcionar a diferentes niveles de intensidad luminosa, de manera que la luz por debajo de una intensidad umbral predeterminado o en dicho umbral, es medido por un fotodetector, mientras que la luz por encima de dicho umbral es medida por el otro fotodetector. De manera alternativa, un detector puede ser utilizado para medir la reflectancia de un componente de color específico, mientras que el otro mide la reflectancia de un componente de color diferente o un detector puede medir la intensidad de luz global, mientras que el otro mide un componente de color. Asimismo, se podría utilizar un detector de referencia (no mostrado) para compensar el deterioro de la intensidad del LED a lo largo del tiempo. En una realización alternativa, la medición de un detector puede ser utilizada para proporcionar una compensación para el nivel de hematocrito o de contenido de oxígeno de la sangre. Un técnico ordinario en la materia descubrirá muchas modificaciones que permanecerán dentro del alcance de la invención.

55 Un dispositivo óptico puede ser dotado, además, de un sistema de lentes de plástico moldeadas 48, para enfocar luz hacia y desde la muestra en la base de pruebas 12. Esta disposición, facilita la capacidad de enfocar la luz hacia y desde una pequeña área de reacción, lo que reduce las dimensiones de la base de pruebas 12 y la cantidad de muestras requerida para llevar a cabo el proceso de prueba. Las ventajas que se consiguen de este modo incluyen la reducción de tamaño/coste de la matriz utilizada y la cantidad de reactivos costosos requeridos.

La óptica puede comprender el filtrado óptico apropiado para optimizar la medición, o bien se pueden utilizar técnicas de filtrado electrónico y de protección para mejorar los niveles de señal a ruido. Un sistema de filtrado óptico, según la presente invención, cuando se tienen que llevar a cabo análisis de sangre, comporta la utilización de materiales de membrana existentes con una carga de bloqueo para crear una membrana opaca que bloquea la interferencia de los glóbulos rojos, y puede ayudar a la separación de los glóbulos rojos con respecto al fluido relativamente transparente.

Otra configuración óptica utiliza múltiples pares de LED y fotodetector. Un primer par es utilizado para conseguir la determinación primaria del analito. Un segundo par es utilizado para controlar el inicio de la prueba y cuantificar la hemoglobina y el hematocrito. Se utilizan pares subsiguientes para controlar efectos de color nativos de muestras límpidas e ictéricas. Se utilizan pares ópticos adicionales en asociación con componentes químicos adicionales en la tira para la determinación específica de posibles factores de interferencia, tales como pH, peso específico, etc., así como para la determinación específica de analitos adicionales, tales como colesterol, triglicéridos, etc. Este análisis, posiblemente utilizando longitudes de onda diferentes, proporciona ventajas significativas para superar los efectos de interferencia de la muestra y del medioambiente. Al seleccionar pares de longitud de onda que están sintonizados para detectar componentes de la prueba, es posible aislar y cuantificar el analito, el hematocrito y las contribuciones de glóbulos rojos en un evento de prueba. La interferencia del medioambiente se minimiza al separar sus efectos y controlar cada uno, independientemente, utilizando múltiples sistemas ópticos. A través de la detección y cuantificación, la contribución individual a la medición se puede restar de la medición del analito. Con los costes cada vez más decrecientes de los ordenadores y la característica exclusiva de construcción de múltiples sistemas ópticos a muy bajo coste, el enfoque de la invención es fácilmente aplicable a utilización para un diagnóstico doméstico.

La tira de pruebas 11 está formada por una base de pruebas 12, situada en un soporte 13 de la base de pruebas. Este soporte proporciona un medio para posicionar de manera precisa la base de pruebas 12, con respecto al sensor 45, además de proporcionar un medio para bloquear los efectos de la luz ambiente en el análisis. La base de prueba 12 está impregnada con los agentes químicos apropiados para permitir un análisis colorimétrico del analito sometido a prueba, y puede proporcionar, por lo tanto, un sustrato absorbente estable.

La tira de pruebas 11 puede ser distinta de las tiras habituales de pruebas en múltiples aspectos. Para tiras de pruebas habituales, el soporte no poroso proporciona un asa para el paciente, [Patente US 5.526.120 Jina y otros] y/o un medio de alineación de la tira de pruebas en el soporte de la tira [Patente US 5.515.170 Matzinger y otros]. La tira de pruebas de esta invención proporciona un soporte para la base de pruebas. La tira se aloja de manera positiva sobre el instrumento de pruebas, asegurando la alineación apropiada. También cierra de forma estanca el área de la óptica con respecto a la luz ambiente y a la contaminación de la sangre. De este modo, proporciona toda la funcionalidad de una tira de pruebas y de un soporte de tira de pruebas de un sistema de reflectancia convencional. La tira de pruebas proporciona ventajas adicionales, si es retirada después de cada prueba, facilitando acceso al área de la óptica para limpieza, si es necesario. Con esta combinación, los costes totales del sistema se reducen adicionalmente. Cuando se inserta en el dispositivo de detección 21, los contactos de la tira de pruebas 11 completan un circuito que pone en marcha el dispositivo. El dispositivo es desconectado cuando se retira la tira de pruebas. Esto elimina la necesidad de un circuito separado marcha/paro o de acción por parte del paciente, para conectar o desconectar el instrumento de pruebas.

El sistema de producción de señales impregnado en la matriz de la base de pruebas, puede estar constituido por diferentes sistemas indicadores, tales como 3-metil-2-benzotiazolinona hidrazona (MBTH) y 8-anilino-1-naftalenosulfonato (ANS) [Patente US 5.453.360 Yu], MBTH y ácido 3-dimetilaminobenzoico (DMAB) [Patente US 5.049.487 Phillips y otros], sal sódica de 3-metil-2-benzotiazolinona-hidrazona-sulfonato (MBTH-SO₄) y ANS [Solicitud de patente US 08/628.794 Douglas y otros], MBTH-SO₄ y N-(3-sulfopropil)anilina (HALPS) [Patente US No. 4.396.714 Maeda y otros y Solicitud de patente US 08/628.794 Douglas y otros], MBTH-SO₄ y N-Etil-N-(3-sulfopropil)anilina ALPS [Patente US 4.396.714 Maeda y otros y Solicitud de patente US 08/628.794 Douglas y otros]. Un técnico en la materia podría diseñar un sistema indicador alternativo. El sistema de enzima oxidasa contenido en la base de reactivo produce peróxido de hidrógeno, que es utilizado para convertir el indicador con ayuda de peroxidasa que actúa como catalizador.

Los reactivos pueden ser impregnados en una membrana porosa al sumergir la membrana seca en un baño de reactivo. El exceso de fluido es retirado de la superficie de la membrana, y ésta es secada suavemente en una estufa. En este punto, se puede llevar a cabo una inmersión y secado adicionales. Un proceso preferente de las inmersiones es el siguiente:

Formulación MBTH-SO₄ & ALPS

Inmersión A	Concentraciones finales
En tampón citrato, pH 7	0,1 M
Material inmersión A	
EDTA	0,08%
Manitol	0,19%
Gantrez-S95	0,53%
Klucel 99-EF	20 uM
Croteína-SPA	7,45%
Reactivos enzima	
Glucosa oxidasa	0,92%
Peroxidasa	0,54%
Inmersión B	
En etanol 70%	
MBTH-SO ₄	0,66%
ALPS	2,00%
SOS	0,20%

El conjunto de un kit del sistema, formado por un instrumento de prueba y un número específico de tiras de prueba sincronizadas para la comprobación de un analito específico, puede proporcionar un método y un procedimiento de prueba simple y eficaz en cuanto a costes.

La figura 4 es un diagrama de bloques que muestra el proceso operativo de la invención. El instrumento de pruebas 21 comprende un microprocesador 41 que controla el funcionamiento del instrumento de pruebas 21. El instrumento de pruebas 21 es activado por un mecanismo interruptor que puede comprender un botón mecánico 34 de puesta en marcha (ON) y contactos 30-33 que cierran un circuito apropiado cuando se ha accionado el botón 34. El cierre de este circuito dispara el funcionamiento del dispositivo notificando al microprocesador 41 que se tiene que llevar a cabo una lectura de medición de una tira de pruebas 11 colocada. La tira de pruebas puede ser una de una serie de tiras de pruebas del juego, y un contador mantiene el control de estas. De manera alternativa, el circuito puede ser cerrado mediante una conexión de fluido utilizando la muestra de pruebas con los contactos 30 y 31 funcionando como sondas dispuestas para hacer contacto con la base de pruebas 12 de la tira de pruebas 11 para activar de esta manera el instrumento de pruebas 21, después de la detección de la muestra en la tira de pruebas 11 colocada de forma apropiada.

Las figuras 5A y 5B muestran un método de confirmación de la humectación de la base de pruebas 12 para poner en marcha el instrumento de pruebas 21. La tira de pruebas 11 de la figura 5B está configurada de manera que tiene contactos 52 y 54 dispuestos sobre la base de pruebas 12 de la misma. Los contactos 52 y 54 están separados entre sí en una distancia finita y se encuentran solamente en comunicación eléctrica, en virtud de un contacto eléctrico formado por la muestra. La muestra 16 es aplicada a la tira de pruebas 11, humedeciendo la base de pruebas 12 y los contactos 54 y 55. Los contactos 54 y 55 se encuentran en comunicación con los contactos 30 y 31 sobre el instrumento de pruebas 21, de manera que, cuando se humedecen, se completa un circuito que pone en marcha el instrumento de pruebas 21 y empieza el análisis de la muestra. Desde luego, se pueden utilizar otros sistemas de activación. Dos de estos sistemas pueden consistir en la detección óptica o mecánica de la tira de pruebas 11, situada en la parte de alojamiento 37.

Después de la activación, se lleva a cabo la medición de la reacción de la muestra con el reactivo de la tira de pruebas 11, utilizando el sensor óptico 45. Desde luego, el propio sensor no es necesario que sea de tipo óptico, encontrándose dentro del alcance la invención otras posibilidades, tales como, por ejemplo, la detección electroquímica. El microprocesador deduce una señal eléctrica del sensor 45, que comprende los dispositivos electroópticos 50 y 52, y la procesa para generar una señal de detección indicativa de la concentración de analito en la muestra sometida a pruebas. Un ASIC 43 (circuito integrado específico de aplicación) y una memoria, tal como una memoria RAM (memoria de acceso al azar) 42, o una ROM (memoria de lectura solamente) pueden ser

utilizadas conjuntamente con el microprocesador 41, mientras que el resultado de la medición puede ser visualizado utilizando la pantalla LCD 49. Los resultados pueden ser almacenados alternativamente en la RAM 42 para la observación o proceso subsiguiente. El proceso subsiguiente puede ser llevado a cabo utilizando el propio instrumento de medición 21, o utilizando otros dispositivos en los que se pueden descargar los resultados de la medición. Una posibilidad, de acuerdo con la invención, es un enlace módem con una unidad de proceso remota, utilizando, por ejemplo, líneas telefónicas. La información puede ser también descargada para el almacenamiento en un lugar de Internet o panel electrónico para su recuperación posterior y proceso, o puede ser revisada por profesionales médicos.

Una característica, de acuerdo con la invención, es la utilización del chip de calibrado 40, tal como se ha mostrado en la figura 4. El chip de calibrado es conectable de manera desmontable al instrumento de prueba 21 para comunicación electrónica con el microprocesador 41. Puede consistir en cualquier forma de memoria volátil o no volátil, incluyendo microprocesadores de utilización única, elementos EPROM o EEPROM. El chip de calibrado 40 contiene información de calibrado, que es específica de forma exclusiva para el reactivo proporcionado con un conjunto específico de tiras de pruebas 11 distribuidas con el chip de calibrado. De esta manera, las diferentes de lote en el reactivo pueden ser compensadas para utilizar la información y sofisticación requeridas, mientras que al mismo tiempo evitan que el usuario deba introducir o contribuir a esta información. Esto minimiza errores y facilita notablemente la utilización y la exactitud del instrumento de pruebas 21 de la invención.

El color formado después de la aplicación del fluido corporal a la base de pruebas de reactivo es proporcional a la cantidad de analito en la muestra aplicada 16. El instrumento de pruebas 21, con intermedio del sensor 45 y el microprocesador 41, mide el cambio de reflectancia debido al revelado del color específico generado por el reactivo sobre la tira de pruebas 11. Esto es utilizado como dato de entrada para una función que relaciona la reflectancia al nivel de analito o a una tabla que correlaciona el valor de la reflectancia con el nivel de analito. La función o la tabla deben ser almacenados dentro del sistema para producir y visualizar sobre la pantalla 49 una lectura del nivel de analito en la muestra 16. Si bien la mayor parte de medidores que se utilizan en la actualidad emplean funciones para convertir las lecturas de reflectancia en concentración de analito, este enfoque requiere que la función sea estable y que se comprenda bien. La utilización de una tabla de consulta permite el almacenamiento de valores específicos de reflectancia y sus niveles de analito correspondientes. El instrumento de pruebas utiliza esta tabla e interpola entre los valores de la tabla para conseguir lecturas relativamente precisas. Esto se consigue en un sistema tal como el descrito por la presente invención, dado que la tabla puede ser generada rápidamente para cada lote de reactivo producido.

En la realización preferente, el calibrado se basa en la respuesta producida por un lote específico de tiras de prueba. De esta manera, no hay necesidad de pre-seleccionar y comprobar los LED 50 y 53, reduciendo significativamente el coste del sensor 45. Además, esta etapa de calibrado durante la fabricación permite que el dispositivo compense una amplia área de variables que se encuentran normalmente en sistemas de reflectancia. Los datos de calibración específicos para las tiras de prueba 11 expedidas con el instrumento de pruebas se pueden almacenar en la memoria de lectura solamente de la unidad (no mostrada). De manera alternativa, una tira maestra puede ser prevista para ajustar la información de calibrado para el lote de tiras, y la tira maestra puede ser distribuida conjuntamente. Se puede disponer un contador para limitar el instrumento de pruebas 21 para llevar a cabo solamente un número específico de pruebas, que se correlacionan con la cantidad de tiras de pruebas 11 expedidas con el dispositivo. Otras limitaciones pueden estar incorporadas, tales como información sobre fecha de caducidad correspondiente al lote específico de tiras de prueba 11, estando contenida esta información en la ROM del instrumento de medición o en el chip de calibrado 40, o en la tira maestra.

Un enfoque más tradicional para la calibración puede ser adoptado de manera alternativa. Un algoritmo de calibrado con varios ajustes, si es necesario, podría ser programado en el sistema si el instrumento de pruebas tiene una vida proyectada más larga y tiene que ser utilizado con múltiples juegos de tiras de pruebas.

Si se utiliza un microprocesador para el chip de calibrado, el chip puede estar dotado de su propia fuente de potencia para la retención de información de memoria. Para impedir la reutilización cuando se utiliza una EPROM u otro dispositivo de memoria, como el chip de calibrado, un elemento mecánico de retención opcional 44 eliminaría la capacidad de acoplamiento del chip de calibrado en el instrumento de comprobación 21 en una segunda vez. De manera similar, cuando se utiliza un microprocesador o EEPROM, u otro dispositivo de memoria, el chip de calibrado 40 puede tener sus datos sobrescritos, o un bit indicador del mismo puede ser escrito por el microprocesador 41, después de su utilización para impedir la reutilización. La información de calibrado almacenada en el chip de calibrado 40 es descargada de este modo a la memoria 42 del procesador, y el chip de calibrado es desactivado, impidiendo su reutilización. La información de calibrado contiene el número permitido de análisis de la tira de pruebas a llevar a cabo, el número que corresponde al número de tiras de pruebas facilitadas con el kit. El propio chip de calibrado puede ser entonces eliminado.

De manera alternativa, un contador (no mostrado) puede ser dispuesto en el chip de calibrado, siendo disminuido el contador cada vez que el chip es leído. De esta manera, solamente se pueden llevar a cabo un número limitado de lecturas, correspondientes al número de tiras de pruebas 11 facilitadas con el chip de calibrado 40. También se prevé que la información de calibrado proporcione una fecha de caducidad que impida la utilización del chip de calibrado y/o tiras asociadas, posteriormente, o bien se puede medir una duración de tiempo, después del cual se

excluye la utilización del chip y/o de las tiras asociadas. La duración puede ser iniciada desde el momento de apertura de un paquete en el que se facilita el kit, o desde cualquier otro tiempo similar, tal como el tiempo de la primera utilización del chip de calibrado 40. Los técnicos en la materia encontrarán numerosas variantes que se pueden llevar a cabo sin salir del ámbito y espíritu de la invención.

- 5 El paciente utiliza el sistema al retirar el instrumento de prueba del paquete y colocarlo sobre una superficie firme. La etapa siguiente consiste en retirar la tira de pruebas e insertar el instrumento de pruebas. Al insertar la tira de pruebas, se activa la unidad eliminando la necesidad de un interruptor de pulsador de marcha/paro. Entonces, el paciente utiliza un dispositivo de toma de muestras 60 (figura 7) del kit, o facilitado separadamente para aspirar una muestra de sangre capilar. El kit puede estar dotado también, opcionalmente, de un dispositivo 62 de toma de
- 10 muestras. La muestra es aplicada a la tira de pruebas iniciando una secuencia de tiempo, y el instrumento de comprobación muestra los resultados después de un periodo de tiempo apropiado. De manera alternativa, el paciente puede aplicar, en primer lugar, la muestra de sangre a la tira de pruebas e insertar luego la tira en el instrumento de pruebas para activar el ciclo de pruebas y leer los resultados de la prueba.

- 15 La presente invención proporciona mejoras con respecto a la tecnología existente que se utiliza en la actualidad, de varias formas. La realización preferente de la invención elimina la necesidad de que el paciente adquiera un sistema costoso para llevar a cabo pruebas rutinarias de fluidos corporales. También elimina la dependencia existente de que el cliente mantenga el instrumento de pruebas y que controle/compense las diferencias de lotes de reactivos. La invención facilita este formato fácil de utilización para analitos tales como glucosa, incorporando ópticas basadas en lentes de tipo avanzado y electrónica moderna de bajo coste. La utilización de óptica basada
- 20 en lentes permite que el sistema se concentre en una pequeña área de reacción, lo que reduce las dimensiones de la base de pruebas. La pequeña base de pruebas resultante reduce el coste de la matriz utilizada y la cantidad de reactivos costosos necesarios para llevar a cabo un ensayo preciso utilizando química de oxidasa y peroxidasa. Con una base de pruebas más pequeña, es adecuado un volumen de muestra más pequeño. El sistema conserva la energía utilizada y hace mínima la cantidad de luz requerida por el sistema para determinar el cambio de color.
- 25 Los módulos de la óptica son calibrados durante la fabricación del instrumento de pruebas.

- Una característica importante, de acuerdo con la invención, es la fabricación y calibrado del instrumento de pruebas 21 para su utilización con una cantidad específica de tiras de pruebas 11, que han sido compensadas en la fábrica. Esto limita la necesidad de códigos de calibrado y minimiza el mantenimiento requerido por el paciente en forma de limpieza, sustitución de baterías y cambios de código de calibrado. También mejora la capacidad del
- 30 sistema en proporcionar resultados precisos a largo plazo, porque el instrumento de pruebas se sincroniza solamente con determinadas tiras de pruebas. Una vez han sido utilizadas, se adquiere un nuevo kit completo con un instrumento de pruebas calibrado específicamente para aquellas tiras de pruebas. A esto elimina la mayor parte del compromiso en el comportamiento del sistema que se encuentra en los productos actuales, que tienen que funcionar con tiras realizadas en un amplio rango de condiciones de producción y situaciones de entrada.

35

REIVINDICACIONES

1. Kit de sistema para detectar la presencia de un analito en una muestra (16), cuyo sistema comprende:
 - un instrumento de pruebas pre-calibrado (21), sincronizado al lote de tiras de pruebas con el que es suministrado;
 - 5 conteniendo cada uno de dichos lotes de tiras de prueba (11) el reactivo dispuesto en el mismo;
 - comprendiendo dicho instrumento de pruebas (21) un cuerpo envolvente (22) que tiene una parte de acoplamiento (37) para acoplarse, como mínimo, a una de las tiras de prueba (11);
 - un sensor (45) dispuesto, por lo menos parcialmente, en el cuerpo envolvente (22) y adaptado para generar una señal eléctrica sensible a la reacción de la muestra (16) con el reactivo;
 - 10 y
 - un procesador (41) dispuesto, por lo menos parcialmente, en el cuerpo envolvente (22) y adaptado para generar una señal de detección representativa de la presencia del analito en la muestra (16),
 - 15 caracterizado porque el procesador (41) está adaptado para imposibilitar la utilización de dicho instrumento de pruebas (21) después de una fecha predeterminada de caducidad de dicho lote de tiras de prueba o después de un periodo predeterminado.
2. Sistema, según la reivindicación 1, en el que dicho periodo predeterminado empieza en el momento de la apertura del kit del sistema.
3. Sistema, según la reivindicación 1, en el que dicho procesador (41) genera dicha señal de detección, de acuerdo con una información de calibrado.
- 20 4. Sistema, según la reivindicación 3, en el que la información de calibrado es facilitada por un chip (40) que contiene información de correlación para la correlación de la señal eléctrica a la señal de detección.
5. Sistema, según la reivindicación 4, en el que el sistema de detección está adaptado para su utilización con una serie de dichos chips, correspondiendo cada chip a un conjunto asociado de tiras de prueba y adaptado para conectarse de manera desmontable al cuerpo envolvente.
- 25 6. Sistema, según la reivindicación 4, en el que dicha duración predeterminada empieza en el momento de la primera utilización de dicho chip que contiene información de correlación.
7. Sistema, según la reivindicación 4, en el que la información de correlación se basa en una función matemática predeterminada.
- 30 8. Sistema, según la reivindicación 3, en el que la información de calibrado se deduce de la información de correlación de una tira de pruebas maestra, contenida en el juego.
9. Sistema, según la reivindicación 1, en el que la parte de alojamiento (37) está adaptada para localizar positivamente la tira de pruebas en una orientación predeterminada con respecto al sensor.
10. Sistema, según la reivindicación 1, que comprende, además, una memoria para almacenar la señal de detección.
- 35 11. Sistema, según la reivindicación 10, que comprende, además, un módem para descargar la señal de detección desde la memoria a un lugar remoto con respecto al sistema de detección.
12. Sistema, según la reivindicación 11, en el que el módem está dispuesto en un módulo de comunicación, que acopla de manera desmontable el dispositivo de detección para la comunicación con el mismo, y que comunica con un dispositivo de almacenamiento situado en el lugar remoto.
- 40 13. Sistema, según la reivindicación 1, en el que un conjunto de dispositivos de toma de muestras es facilitado con el sistema de detección, correspondiendo el número de dispositivos de toma de muestras con el número de tiras de prueba.
14. Sistema, según la reivindicación 1, en el que la señal de detección es mostrada en una pantalla dispuesta sobre el cuerpo envolvente.
- 45 15. Sistema, según la reivindicación 4, que comprende, además, una memoria, siendo cargada la información de correlación desde el chip y almacenada en la memoria.
16. Sistema, según la reivindicación 15, en el que el chip es inutilizado después de dicha carga.

17. Sistema, según la reivindicación 15, que comprende, además, un elemento mecánico de retención que impide cargas múltiples.

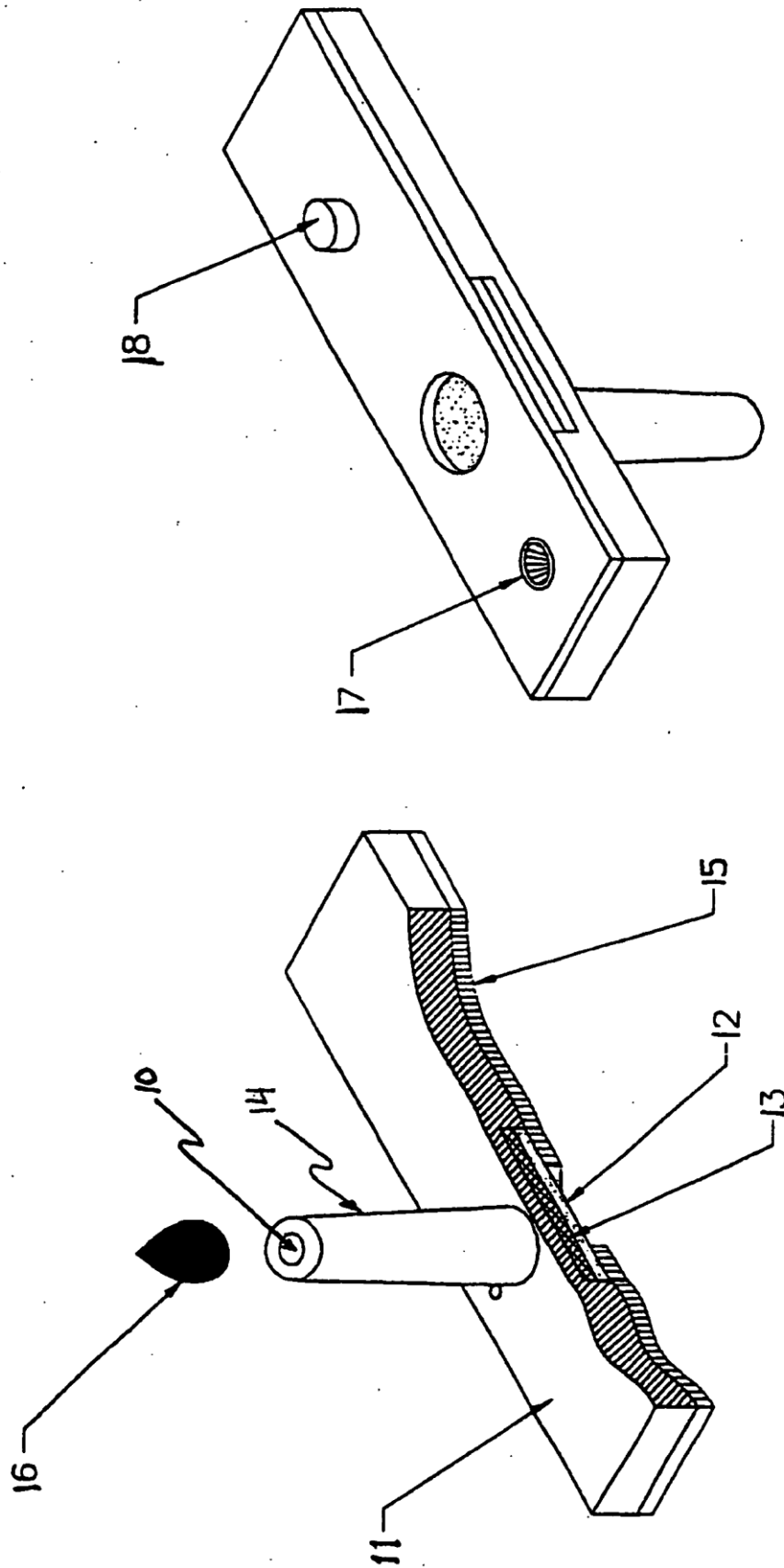
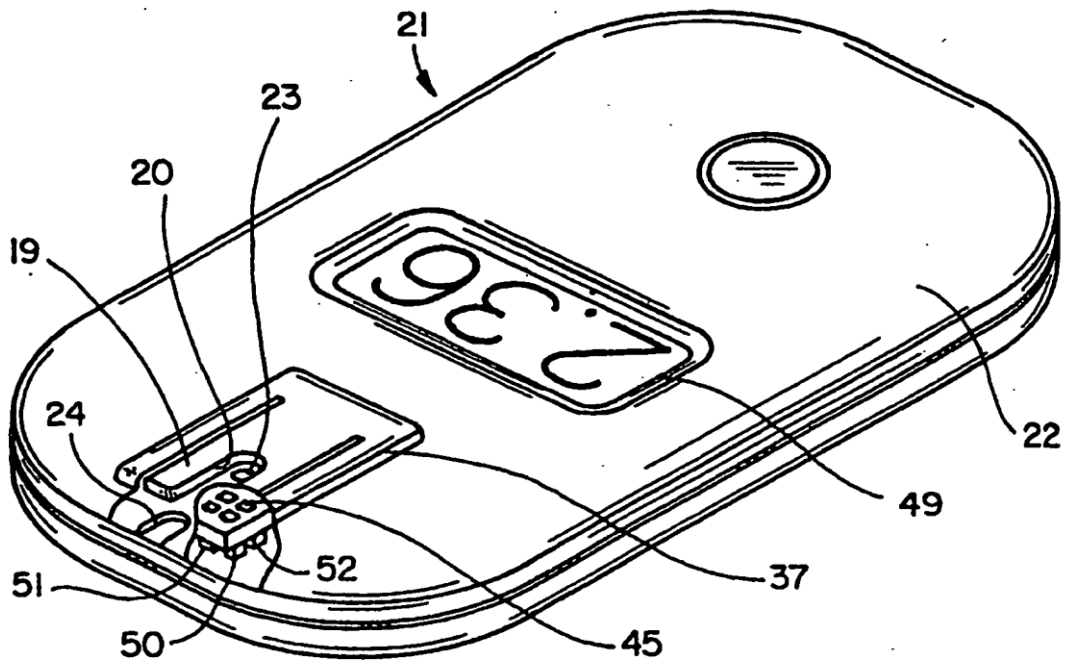
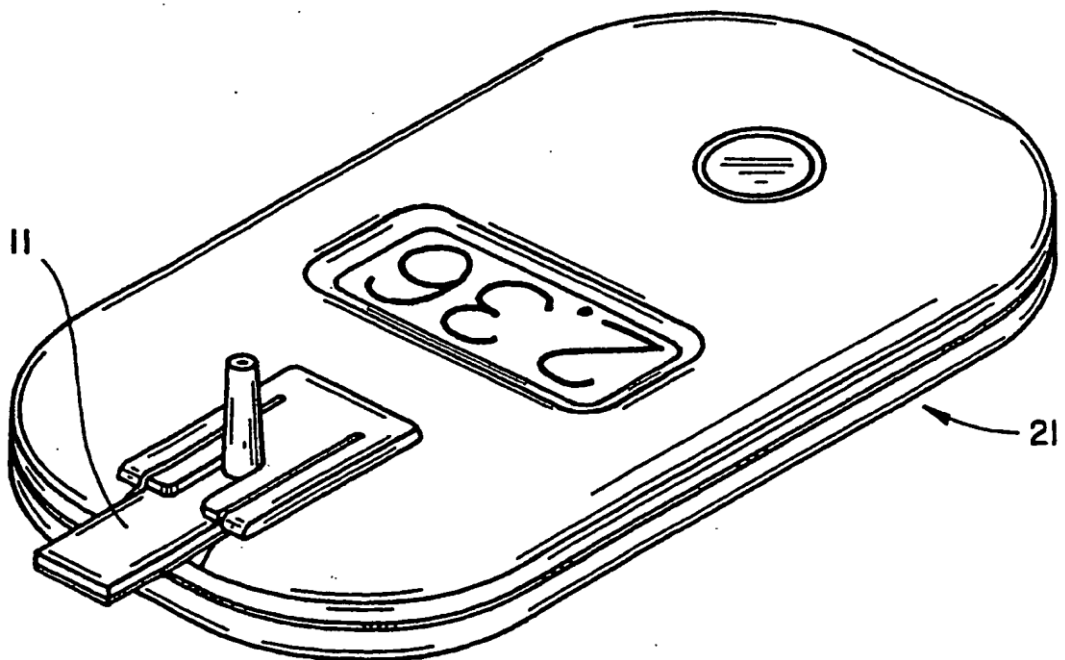


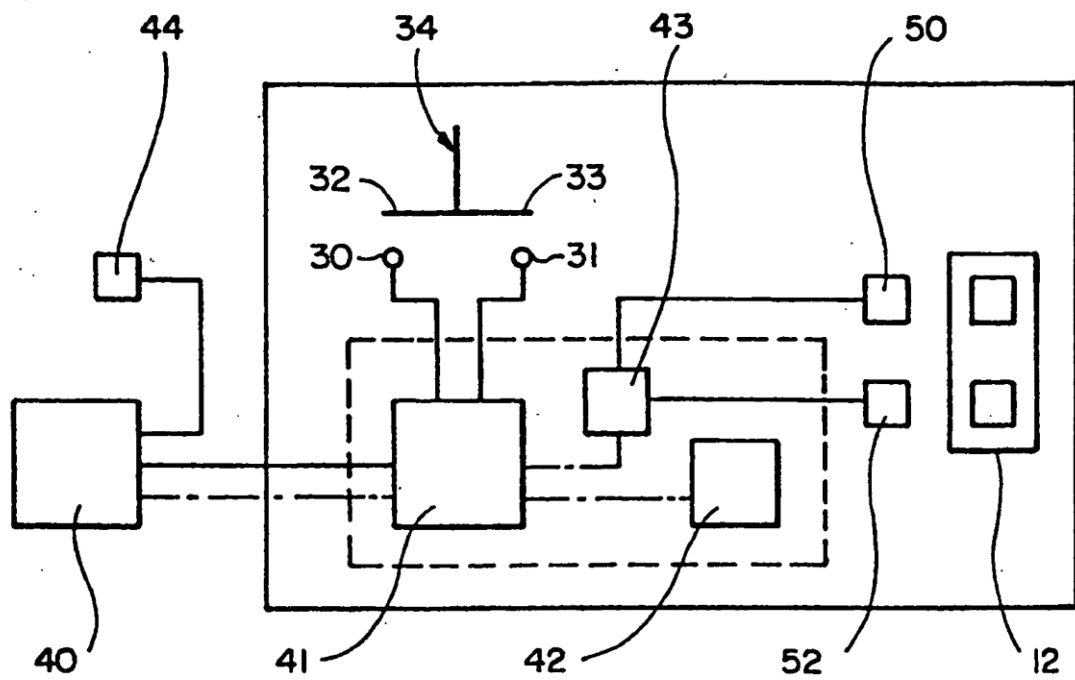
FIGURA 1



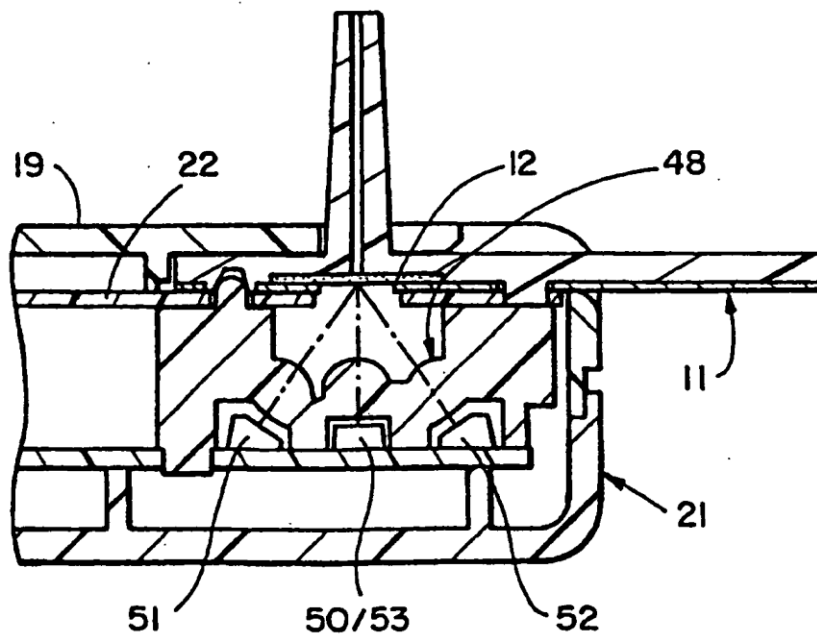
FIG_2



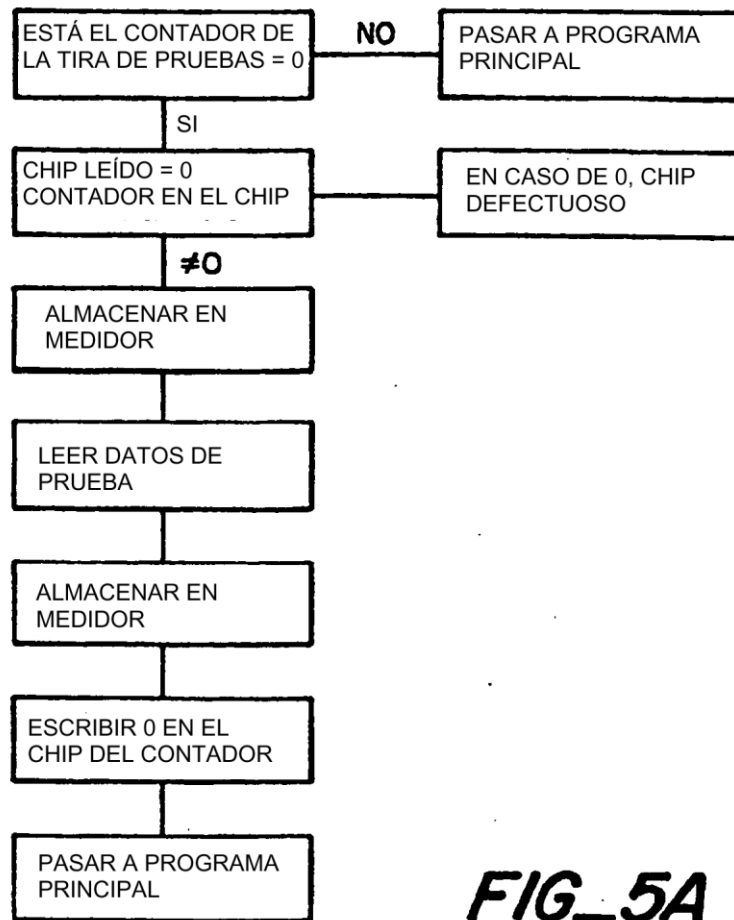
FIG_3



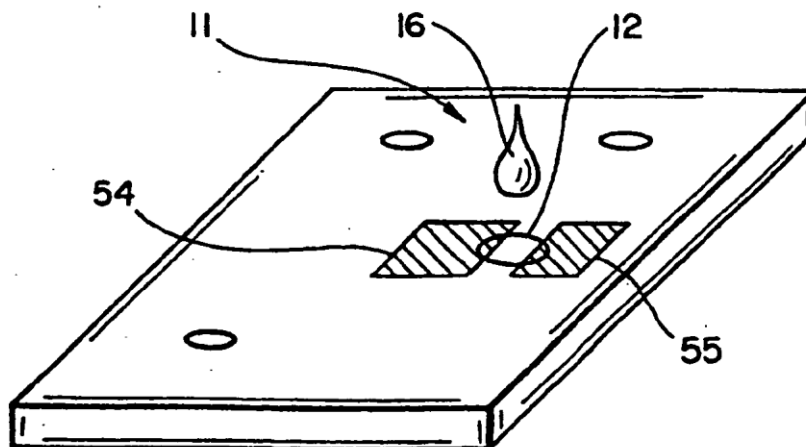
FIG_4



FIG_8



FIG_5A



FIG_5B

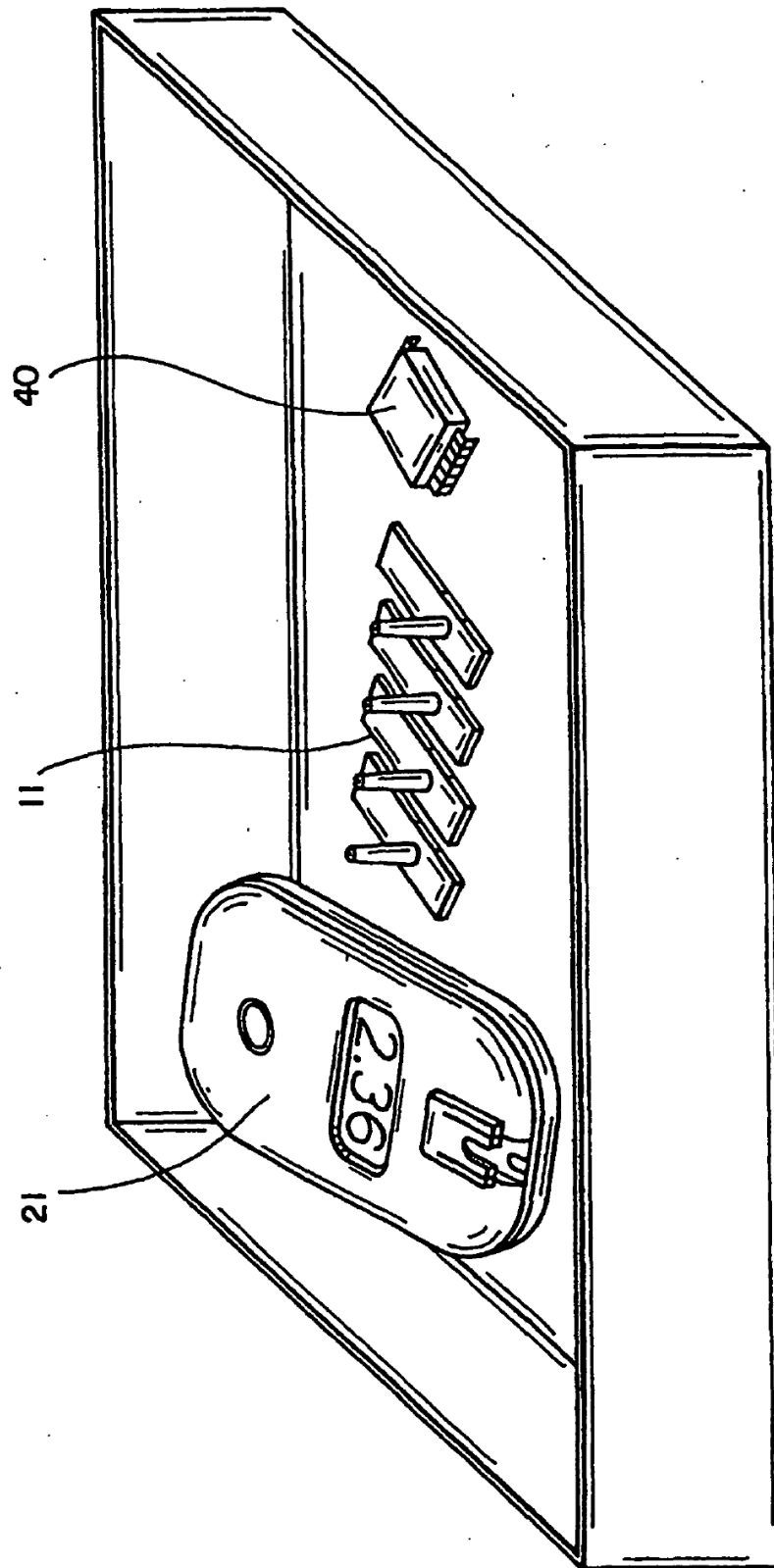


FIG. 6

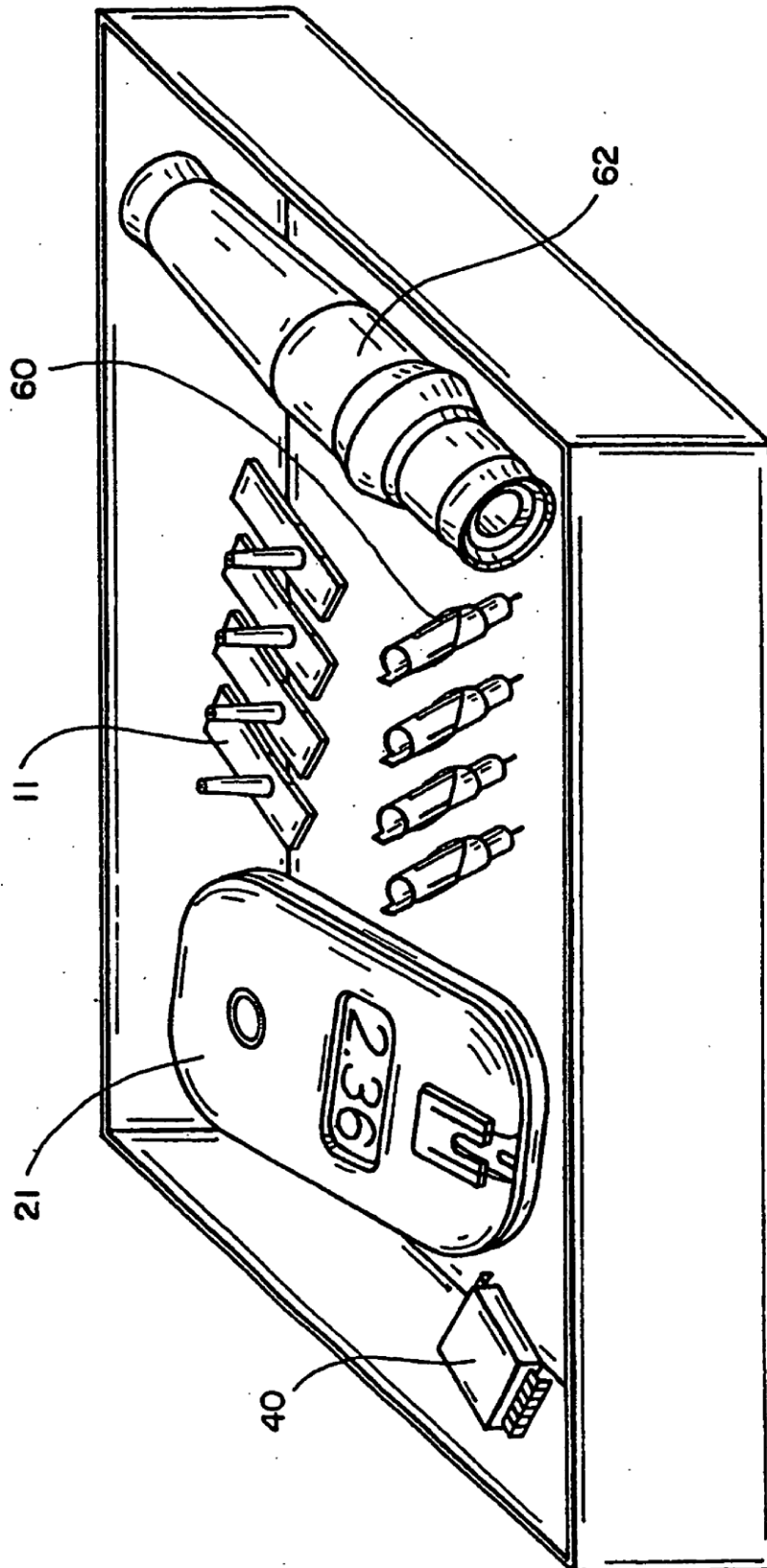


FIG. 7